

特開平8-245372

(43) 公開日 平成8年(1996)9月24日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48			A 6 1 K 9/48	A
				Z
A 6 1 J 3/07			A 6 1 J 3/07	D
A 6 1 K 47/12			A 6 1 K 47/12	Z
47/16			47/16	Z
審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 6 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願平7-52168	(71) 出願人	391010976 富士カプセル株式会社 静岡県富士宮市大中里1035番地
(22) 出願日	平成7年(1995)3月13日	(72) 発明者	鈴木 淳子 静岡県庵原郡富士川町南松野2083-7
		(72) 発明者	小野 知穂 静岡県富士宮市万野原新田3042-4
		(74) 代理人	弁理士 松原 伸之 (外2名)

## (54) 【発明の名称】 カプセル剤

## (57) 【要約】

【目的】従来困難であった寒天とゼラチンを完全に混合せしめたカプセル皮膜用溶液を調整可能とし、寒天とゼラチンの双方の性質を十分に併せ持った安定なカプセル剤を提供する。

【構成】酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン、寒天の組み合わせを皮膜基剤としてなるカプセル剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 酸処理ゼラチンおよび寒天を皮膜基剤としてなるカプセル剤

【請求項2】 化学修飾ゼラチンおよび寒天を皮膜基剤としてなるカプセル剤

【請求項3】 酸処理ゼラチンおよび化学修飾ゼラチン並びに寒天を皮膜基剤としてなるカプセル剤

【請求項4】 化学修飾ゼラチンがゼラチンのアミノ基をコハク酸、フタル酸、酢酸の内から選ばれた1種類以上を反応させて得られた酸処理またはアルカリ処理ゼラチンである請求項2、または請求項3のカプセル剤

【請求項5】 皮膜基剤にゼラチン不溶化防止剤を加えた請求項1から4のカプセル剤

【請求項6】 ゼラチン不溶化防止剤が有機酸である請求項5のカプセル剤

【請求項7】 ゼラチン不溶化防止剤がアミノ酸である請求項5のカプセル剤

【請求項8】 ゼラチン不溶化防止剤が還元剤である請求項5のカプセル剤

【請求項9】 主に外用剤として用いられ、使用時に皮膜の一部を塗り切り内容物を放出させて用いる請求項1から8のカプセル剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は医薬品、食品、化粧品などに用いられるカプセル剤に関する。

【0002】

【従来の技術及びその課題】 一般的に、カプセル剤は内容物をゼラチンを基剤とする皮膜で覆うことにより形成される。

【0003】 ゼラチンを基剤とすることでカプセル剤は胃内で速やかに溶解し、内容薬物を一挙に放出するために薬効の発現が早く速効性に優れる。しかし薬物が胃内で一挙に放出されることで副作用が懸念される場合や、薬効に持続性が求められる場合には問題となる。

【0004】 また、ゼラチンは融点が高いため、主に軟カプセル剤において内容物が硬化油、ロウなどの高融点の物質にした場合には、皮膜用ゼラチンフィルムが35℃程度で溶解してしまうためこれ以上の温度で内容物を加温することができず、内容物に制限を受けることや、高温多湿下において溶解し、互いに付着したり液漏れを起こすこと等の問題があった。

【0005】 さらに、ゼラチンは粘弾性が強いいため、一般にセルフカッタータイプ、ツイストオフタイプなどと呼ばれる、主に外用剤に用いられ、使用時にカプセル剤の一部を塗り切って内容物を放出して用いる軟カプセル剤においては、吸湿などにより軟化した場合塗り切ることが困難であった。

【0006】 上記徐放性の問題に対しては、皮膜に寒天や水溶性高分子を配合する技術が知られている。（特開

昭57-32230、特開昭63-238015、特開平2-78612、特開平5-32543）

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、通常カプセル剤に用いるところのアルカリ処理ゼラチンは寒天と完全には相溶しないために、得られたカプセル剤は必ずしも期待したようにゼラチンと寒天の両方の性質を併せ持つものとはならない。またこれらを溶解したカプセル皮膜用の水溶液は経時的に分離してしまい、品質が一定なカプセル剤を連続して得ることは困難であり、上記課題を現実的に解決するには至っていない。

【0008】 さらに経時的に皮膜の不溶化を起こし徐々に崩壊時間が延長してしまう問題があった。

【0009】 本願発明は、寒天とゼラチンの本来の性質を具備した安定な皮膜を製造することにより、寒天とゼラチンの混合皮膜の上記欠点を解決するためになされたものである。

【0010】

【課題を解決するための手段】 本願発明者は、通常使用されている寒天とアルカリ処理ゼラチンについて研究を重ね、混合するゼラチンに酸処理ゼラチン、化学修飾ゼラチンまたは両者の混合物を用いること、得られたカプセル剤が経時的に不溶化することを防止するためにはゼラチン材料のすべてまたは一部を化学修飾ゼラチンとすること、および有機酸、アミノ酸、還元剤等のゼラチン不溶化防止剤を配合することが有効であることを見出した。本願発明に係るカプセル剤は、寒天とゼラチンが完全に相溶し、経時的に分離せずゼラチンと寒天の両方の特質を併せ持ったカプセル剤であって、皮膜が経時的に崩壊時間が延長することのない、品質が一定なカプセル剤を提供するものである。

【0011】 ここにいう酸処理ゼラチンとはゼラチンの原料であるコラーゲンを希塩酸、希硫酸などの酸性物質に加えて加水分解し抽出したゼラチンを用い、コラーゲンを石灰液等のアルカリ性物質に加えて加水分解し抽出したアルカリ処理ゼラチンとは異なる。通常カプセル剤においては主に透明性の高い、着色度が少ないなどの外観の問題や内容薬物との反応性の問題でアルカリ処理ゼラチンが用いられる。

【0012】 一方、化学修飾ゼラチンとはゼラチンのアミノ基と種々の物質を反応させ、ゼラチンの特性を変化させたものをいい、コハク酸、フタル酸、酢酸などで反応させて製造したものが一般的であるがこれに限定されない。また化学修飾ゼラチンであれば酸処理ゼラチンである必要はなくアルカリ処理ゼラチンを化学修飾したものも使用できる。いずれのゼラチンもその物性に特に制限はないが従来公知のカプセル製造機で製造するためにはゼリー強度150〜300ブルームのものが好ましい。

【0013】 化学修飾されていない酸処理ゼラチンと化

学修ゼラチンを混合して使用することは化学修ゼラチンが酸処理ゼラチンの場合には問題なくどのような比率で混合することも可能であるが化学修ゼラチンがアルカリ処理ゼラチンの場合には混合する比率によっては混合液が白濁化するために注意が必要である。この場合の酸処理ゼラチンとアルカリ処理修ゼラチンの比率は40:60～60:40が好ましい。ただしどちらのゼラチンも50%を越えると白濁化が強くなる傾向があるのでより好ましくは50:50である。

【0014】混合する寒天の種類は特に制限がないが、徐放性のカプセル剤のようにカプセル剤の皮膜強度が必要な場合には、ゼリー強度400g/cm<sup>2</sup>（日本寒天式）以上の高強度の寒天が好ましく、それ以外の用途ではゼリー強度200g/cm<sup>2</sup>以下の加水分解寒天をも使用可能である。

【0015】寒天とゼラチンの混合比率はその目的と用途で適宜選択すればよく特に限定されない。例えば崩壊性を延長させるためにはゼラチン、寒天の混合物中寒天の比率を5%以上、徐放性のカプセル剤を得るためには15%以上、セルフカットタイプのカプセル剤の切り切り性を向上せしめるのは20%以上、カプセル剤の加工時または保存時の耐熱性を向上させるためには1%以上、カプセル剤同士の付着性を防止するためには5%以上が効果的である。

【0016】ゼラチン不溶化防止剤とは、有機酸、アミノ酸、還元剤などをいいゼラチンの経時的な溶解性の劣化を防止するものであれば特に限定されない。有機酸として具体的にはフマル酸、酒石酸、クエン酸、塩酸などがあり、アミノ酸として具体的には、アルギニン、グリシン、アスパラギン酸などがある。ここにいう還元剤とは、ゼラチンを経時的に不溶化する成分であって、寒天中に微量含まれるガラクトース、キシロースなどの還元糖の性質を改質する成分をいう。具体的には、ヨウ化水

素、硫化水素、二酸化硫黄、亜硫酸塩等がある。これらの不溶化防止剤は単独または組み合わせにより有効に作用する。配合量は配合する物質によって異なるために特に限定できないが寒天およびゼラチン混合物の固形分量に対し、例えば有機酸であるクエン酸の場合は0.5～5%、アミノ酸であるアスパラギン酸の場合は0.5～4%、還元剤である亜硫酸ナトリウムの場合は0.05%～1%程度が良好である。

【0017】本発明のカプセル剤は、硬カプセル、軟カプセル、マイクロカプセルいずれにおいても常法の製造方法を利用することができ、各種のカプセル剤を得ることができる。例えば硬カプセル製造法としての成形ビン浸漬法、軟カプセル製造法としてのロータリー法、滴下法、マイクロカプセル製造法としてのコアセルベーション法などが有効に使用できる。また、カプセル剤の内容物および皮膜中には従来公知のカプセル剤と同様、可塑剤、着色剤、防腐剤、風味剤、乳化剤などの添加物を配合することができる。

#### 【0018】

【実施例】本発明にかかるカプセル剤のうち軟カプセル剤について、以下に比較実験例を挙げて詳細に説明する。これらは本発明の一例にすぎず、これらに限定されるものではない。

#### 【0019】1. 検体

表1に示すとおりの原料を混合調整して比較例1～2、実施例1～6の軟カプセル皮膜用溶液を調製した。ついで該軟カプセル皮膜用溶液をライナー社製ロータリー式軟カプセル製造機に仕込み、内容物を流動パラフィンとしたオーバル5型（一般的に使用される楕円球型のカプセル剤、以下同じ）の軟カプセル剤を製造した。

#### 【0020】

【表1】各実験に供する比較例1～2、実施例1～6のカプセル皮膜用溶液の配合量

単位＝重量部							
	比較例1	比較例2	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
アセリル修ゼラチン	100	80	—	—	—	—	—
酸処理ゼラチン	—	—	90	85	80	—	40
フマル酸ゼラチン	—	—	—	—	—	80	40
寒天	—	20	10	15	20	20	20
アミノ酸	—	—	—	—	—	—	2
グリセリン	30	30	30	30	30	30	30
精製水	120	120	120	120	120	120	120

## 2. 崩壊試験

比較例1～2、実施例1～6の軟カプセル皮膜用溶液を用いて製造したカプセル剤と、同検体をガラス製サンプル瓶に10個ずつ入れ密栓して40℃の恒温槽中で3カ

月保存したものを日本薬局方規定の崩壊試験器中に入れ、36℃の精製水および日本薬局方第一液（PH約1.2）および第二液（PH約6.8）中で溶解時間を測定した。その結果を表2に示す。

	崩 壊 時 間 (分) n=6					
	保存前			保存後		
	精製水	第一液	第二液	精製水	第一液	第二液
比較例1	9.7	9.6	9.7	11.0	10.9	10.5
比較例2	25.3	24.8	25.1	60<	60<	60<
実施例1	35.4	36.2	35.8	60<	60<	60<
実施例2	41.0	43.1	41.5	60<	60<	60<
実施例3	52.8	56.6	52.5	60<	60<	60<
実施例4	53.1	54.2	53.4	54.5	53.3	54.0
実施例5	52.7	52.6	52.7	53.0	53.3	52.9
実施例6	53.2	54.3	52.9	55.4	56.3	54.8

表2より明らかなように、本発明によるカプセル剤は、従来法の比較例2と寒天の配合量が同じ実施例3でも崩壊時間の延長効果が顕著に見られ、その崩壊性はPHに依存しないことがわかった。このことから、生体内のさまざまなPHの状態に左右されることなく一定の崩壊性を発現することが示唆される。

【0022】また実施例1、2、3の実験結果よりカプセル剤の崩壊性は酸処理ゼラチンと寒天の配合量に依存することが解った。よってその配合量によって崩壊時間が任意に調節できる。また、コハク酸で化学修飾されたゼラチンを用いた検体である、実施例4、5、アスパラギン酸を配合した検体である実施例6では保存前と比べて保存後の経時的崩壊時間の延長は見られない。よって生体内のPHに影響されず任意に崩壊時間を設定できかつ経時的に崩壊時間が延長することのないカプセル剤を可能とし、特に経口医薬品等としてカプセル剤に適している。

### 【0023】3. 付着試験

比較例1～2、実施例3のカプセル剤を10個ずつガラス製サンプル瓶に入れ、瓶口を開口した状態で40℃、70%RHの恒温恒湿槽中で24時間保存し、室温に戻した後、該サンプル瓶を以下の状態にして、落下した軟カプセル剤の個数によって各検体の付着性を判定した。

【0024】(a) サンプル瓶を静かに逆さにする。

【0025】(b) aの試験後サンプル瓶を静かに逆さにして机上面1cmから落とす。

【0026】(c) bの試験後サンプル瓶を静かに逆さにして机上面3cmから落とす。

【0027】(d) cの試験後サンプル瓶を静かに逆さにして机上面5cmから落とす。

【0028】結果を表3に示す。

### 【0029】

【表3】付着試験の結果

	サンプル瓶から落下したカプセルの累積数(個)			
	逆さに する	机上1 cmから 落とす	机上3 cmから 落とす	机上5 cmから 落とす
比較例1	0	0	0	0
比較例2	0	2	3	6
実施例3	3	9	10	—

表3から明らかなように本発明に係るカプセル剤は、従来のカプセル剤に比べて高温多湿下での保存においてもカプセル剤同士が付着しにくいというカプセル剤として優れた性質を有するものである。

【0030】4. セルフカットタイプカプセル剤における捨り切り試験

比較例1～2、実施例3の軟カプセル皮膜用溶液を、金型をオーバル5型からセルフカット型に変更したライナー社製ロータリー式軟カプセル製造機に仕込み、常法により、内容物が流動パラフィンのセルフカットタイプカプセル剤を製造した。該セルフカットタイプカプセル剤及び、同検体をガラス製サンプル瓶に10個ずつ入れ栓をせずに30℃、75%RHの恒温恒湿槽中に24時間保存したセルフカットタイプカプセル剤について各々5カプセルずつ首部を捨り切り、その捨り切り易さによって良好3ポイント、普通2ポイント、不良1ポイントの得点を付与する試験を5名のパネルにより行った。結果を表4に示す。

【0031】

【表4】セルフカットタイプカプセル剤における捨り切り試験に結果

		パ361	パ362	パ363	パ364	パ365	合計
比較例1	捨り前	2	2	2	3	2	11
	捨り後	1	1	1	1	1	5
比較例2	捨り前	2	2	3	3	2	12
	捨り後	1	1	2	2	1	7
実施例3	捨り前	3	3	3	3	3	15
	捨り後	3	2	3	2	2	12

表4から明らかなように本発明によるカプセル剤は従来法のそれと比較して明らかに捨り切り性が良好でそれは高温多湿下で保存した場合も同様に効果が確かめられた。

【0032】5. 加温内容物充填試験

比較例1～2、実施例3の軟カプセル皮膜用溶液をライ

ナー社製ロータリー式軟カプセル製造機に仕込み、内容物をナタネ部分硬化油(融点40℃)の加温融解物(温度50℃)として、オーバル5型の軟カプセル剤を製造した後、目視で該カプセル剤20個を観察し、不良を調べた。結果を表5に示す。

【0033】

【表5】加温内容物充填試験の結果

	不良数(個) n=20		
検体	液漏れ	変形	付着
比較例1	20	20	8
比較例2	7	13	8
実施例3	0	0	0

表5から明らかなとおり本発明のカプセル剤によれば従来法では不可能であった高温に保たれた内容物でも、変形や液漏れなどを起こすことなくカプセル加工が可能であった。

【0034】

【発明の効果】このように本願発明は、従来困難であった寒天とゼラチンを完全に混合せしめたカプセル皮膜用溶液を調整可能とし、寒天とゼラチンの双方の性質を十分に併せ持った安定なカプセル剤であって、ゼラチンと寒天との配合量によって任意の崩壊性を与えることはもとより、ゼラチン、寒天の各々の特徴を任意に調節し希望の性質を有するカプセル剤を提供することができる。

【0035】従って、任意に薬効の持続性を付与し、加温内容物にも適応できる耐高温多湿性の軟カプセル剤の実現を可能とした。

【0036】セルフカットタイプカプセル剤においても寒天の脆さとゼラチンの粘弾性を併せ持つために良好な捨り切り性を得ることができ、このタイプのカプセル剤の利便性を向上させるものである。

【0037】また経時的にその崩壊性が一定で品質が変

化しにくいという特徴を有するため、内容物の用途、目的に対し最適の崩壊性を設定することができる。

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/36			A 6 1 K 47/36	D
			47/42	D
// (A 6 1 K 47/36 47:42)				